

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

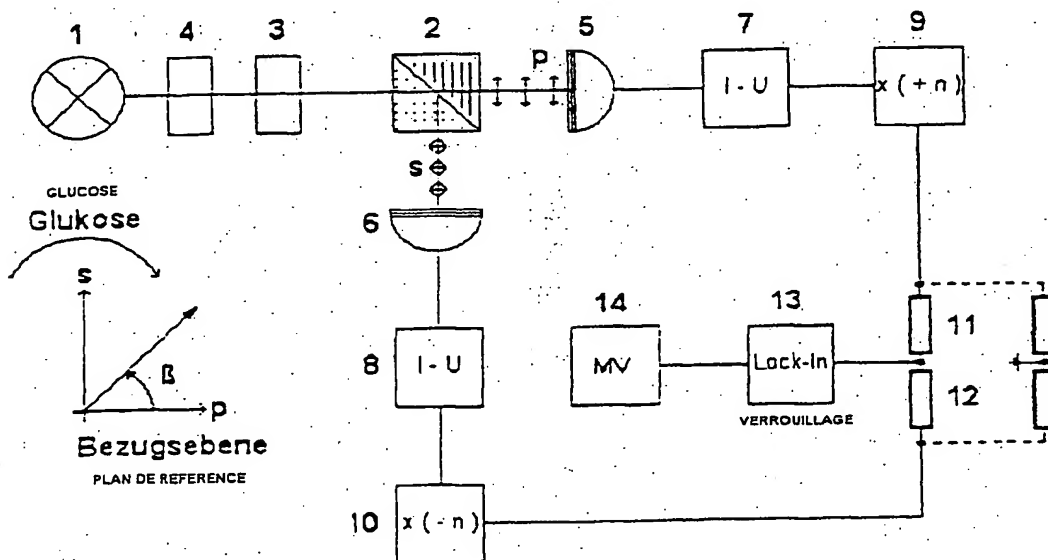
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/84121 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation: G01N 21/21, A61B 5/00, G01J 4/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04172
- (22) Internationales Anmeldedatum: 11. April 2001 (11.04.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 20 613.1 27. April 2000 (27.04.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): GLUKOMEDITECH AG [DE/DE]; Alfred Herrhausen Strasse 44, 58455 Witten (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZIRK, Kai-Uwe [DE/DE]; Reussendorfer Strasse 61, 97772 Wildflecken (DE). PÖTZSCHKE, Harald [DE/DE]; Weidenstrasse 4, 65207 Wiesbaden (DE).
- (74) Anwalt: BEIL, Hans; Hansmann & Vogeser, Adelonstrasse 58, 65929 Frankfurt am Main (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR POLARIMETRIC MEASUREMENT OF THE CONCENTRATION OF THE COMPONENTS OF AQUEOUS SOLUTIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG POLARIMETRISCHEN MESSUNG DER KONZENTRATIONEN DER BESTANDTEILE WÄSSRIGER LÖSUNGEN



(57) Abstract: A method for long term stable and easily reproducible measurement of the concentration of components of aqueous solutions, especially interstitial dialysates of tissue fluids, wherein a measuring beam is guided by a measuring cuvette (3) which is, for example, separated by a diaphragm from the solution to be measured, or connected to a pump comprising an exchange line, the measuring beam is subsequently separated into two partial beams by means of a beam splitter (2), the light intensity of both partial beams is measured and the measuring signals are supplied to a symmetrical signal processing unit, especially a miniaturizable device, optionally after suitable amplification has occurred, in order to implement the inventive method.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 01/84121 A1



HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist: Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur langzeitstabilen und gut reproduzierbaren polarimetrischen Messung der Konzentrationen der Bestandteile wässriger Lösungen, insbesondere auch Dialysaten interstitieller Gewebeflüssigkeiten, bei dem ein Messstrahl durch eine Messküvette (3), die beispielsweise durch ein Diaphragma von der zu messenden Lösung getrennt, oder die an ein Pumpensystem mit Austauschstrecke, die durch ein Diaphragma von der zu vermessenden Lösung getrennt ist, angeschlossen ist, geleitet und anschließend durch einen Strahlteiler (2) in zwei Teilstrahlen zerlegt wird, die Lichtintensität beider Teilstrahlen gemessen und die Messsignale, gegebenenfalls nach geeigneter Verstärkung, einer symmetrischen Signalverarbeitung zugeführt werden, sowie insbesondere miniaturisierbare Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens.

VERFAHREN UND VORRICHTUNG POLARIMETRISCHEN MESSUNG DER KONZENTRATIONEN
DER BESTANDTHEILE WÄSSRIGER LÖSUNGEN

5

10 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 1 sowie eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens mit den Merkmalen des Anspruchs 9. Ein bevorzugter Einsatzbereich ist die Messung der Glukosekonzentration in der interstiellen Körperflüssigkeit unter Verwendung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung in miniaturisierter Bauweise.

15

Normalerweise enthalten 100 mL menschliches Blut etwa zwischen 70 und 110 mg Glukose (Traubenzucker). Bei der Volkskrankheit Diabetes mellitus (der „Zuckerkrankheit“), an der allein in den Industrieländern ca. 3 % der erwachsenen Bevölkerung leiden, ist der mittlere Glukosegehalt im Blut der Erkrankten meist deutlich erhöht, weil diese Patienten
20 an einem – absoluten oder relativen – Mangel des Hormons Insulin leiden. Insulin senkt den Gehalt der Glukose im Blut, indem es u.a. ihre Aufnahme in die Körperzellen fördert. Kann der aktuelle Blutglukosegehalt des Diabetikers kontinuierlich und augenblicklich ermittelt werden, ermöglicht dies, ihm zu jeder Zeit die genau erforderliche fehlende Insulinmenge zuzuführen und somit seinen Glukose-Stoffwechsel zu normalisieren. Damit
25 werden Belastungen und Spätschäden des Organismus durch unerwünschte Wirkungen, welche aufgrund instabiler Glukosespiegel auftreten, weitgehend ausgeschlossen, was – neben einer allgemeinen Verbesserung der Lebensqualität des Patienten – insbesondere auch zu einer höheren Lebenserwartung führt. Ein implantierbarer Glukosesensor ist eine Möglichkeit, die Glukosekonzentration im Körper kontinuierlich zu detektieren. Diese
30 bislang noch fehlende Komponente, gekoppelt mit einer bekannten Insulinpumpe, trüge entscheidend zur Realisierung einer sogenannten „künstlichen Bauchspeicheldrüse“, d.h. einer technischen Vorrichtung zur vollautomatischen Versorgung der Patienten mit dem Hormon Insulin bei. Eine solche künstliche Bauchspeicheldrüse könnte vielen zucker-
kranken Menschen ein Leben ohne Insulinspritzen ermöglichen.

35

Forscher- und Entwicklergruppen sind weltweit bemüht, einen implantierbaren Glukosesensor für die Erfassung der Glukosekonzentration zur Marktreife zu entwickeln. Dabei finden unterschiedliche Meßprinzipien Anwendung. Bisher sind ganz überwiegend elektrochemische Glukose-Sensoren konzipiert, ausprobiert und entwickelt worden. Die Anwendung solcher, auf der Verwendung geeigneter Enzyme basierender, elektrochemischer Sensoren im Körper erfährt enorme Schwierigkeiten. Insbesondere ist dies die „Vergiftung“ der verwendeten Enzyme (z.B. der Glukose-Oxidase) durch körpereigene Stoffe, mit einer nachfolgenden Langzeit-Instabilität. Um diesen Nachteil zu vermeiden, bezieht sich die hier dargelegte Erfindung auf ein rein physikalisches Meßprinzip die Polari-

5
10 metrie.

Durchstrahlt man ein optisch aktives Medium mit linear polarisiertem Licht, erfährt die Schwingungsebene dieses Lichtes eine Drehung. Der Winkel α , um den die Schwingungsebene rotiert, ist proportional zur Länge d des Lichtweges und zur Konzentration c der optisch aktiven Substanz:

15

$$\alpha = k_{\lambda,T} \cdot c \cdot d$$

Der Proportionalitätsfaktor $k_{\lambda,T}$ ist die spezifische Drehung der optisch aktiven Substanz. Für eine Auflösung von 3 mg/dL der Konzentration von Glukose in einem wässrigen Milieu, muß man, bei einer Meßstrecke von 4 cm und einer Wellenlänge λ im sichtbaren Bereich (z.B. $\lambda = 635 \text{ nm}$) Änderungen des Drehwinkels von ca. $5 \cdot 10^{-4}^\circ$ ($500 \mu^\circ$) aufnehmen können.

20

Einige Verfahren und Vorrichtungen zur *ex vivo* - Messung der Blutglukosespiegel im menschlichen Körper, die die Polarimetrie als Meßmethode verwenden, sind aus den Patentschriften WO 9413199, US 5671301 und US 5009230 bekannt. Aber bei all diesen Verfahren wird der „Meßstrahl“ von außen in oder durch Gewebe gestrahlt und dann die Verdrehung der Polarisationssebene eines das Gewebe wieder verlassenden polarisierten Strahls oder die Phasenverschiebung zwischen polarisierten Strahlen als Maß für die Glukosekonzentration verwendet. D.h., keine dieser Erfindungen beschäftigt sich mit der Entwicklung eines implantierbaren Glukosesensors und allen derartigen Messungen stehen, wegen der mannigfaltigen Strukturen des Gewebes, grundsätzliche Schwierigkeiten, wie z.B. ausreichende Spezifität, entgegen. Wegen der enormen

25
30

Komplexität und Strukturen des Gewebes dürften aber diese Verfahren als nicht geeignet für eine Entwicklung zur Marktreife ausscheiden.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein hochempfindliches, einfach und reproduzierbar messendes Polarimetrie-Verfahren und entsprechende Vorrichtungen zur quantitativen Bestimmung der Glukose in den interstiellen Körperflüssigkeiten – und zwar im Rahmen eines implantierbaren Detektors – bereitzustellen. Verfahren und Vorrichtung sind jedoch auch in anderen Bereichen, etwa zur Überwachung und Steuerung chemischen Verfahren, einsetzbar.

Falls – wie hier im Falle der Glukose im Organismus – ein sehr niedriger Gehalt der optisch aktiven Substanz vorgegeben ist, kann nur ein hochempfindliches Polarimeter mit einer hohen opto-elektronischen Güte der Meßsignal-Aufnahme und -Verstärkung eine hinreichende Genauigkeit der Messung des Gehaltes ermöglichen.

Die gewählte Vorrichtung sollte also möglichst einfach aufgebaut sein, d.h. ohne bewegliche Teile und insbesondere miniaturisierbar. Die Vorrichtung muß außerdem die Potenz einer großen und rauscharmen opto-elektronische Verstärkung enthalten, um die geforderte Empfindlichkeit und Genauigkeit zu erreichen. Darüber hinaus sollte bei der Polarimetrie die Messung darüber hinaus noch weitgehend unabhängig von einer Absorption des Lichtes durch das Meßgut sein, da diese Einflüsse eventuell direkt im Meßsignal wiederzufinden sind.

Keines der oben genannten Patente ist bislang Basis für eine bekannte marktreife technische Entwicklung geworden. Die in den Patenten beschriebenen Verfahren und Vorrichtungen scheinen die genannten Anforderungen – auch für eine *ex vivo* - Messung – nicht erfüllen zu können.

Die erfindungsgemäße Lehre hat zum Gegenstand, prinzipiell oder in Teilen bekannte Meßanordnungen in nicht offensichtlich geeigneter Art und Weise zu kombinieren und hinsichtlich der Meßgenauigkeit wesentlich zu verbessern, wobei die genannten Probleme in technisch wirksamer und einfacher Weise gelöst und die genannten Anforderungen an einen Detektor für Glukose zur Messung in Körperflüssigkeiten erfüllt werden sollen. Die gestellte Aufgabe wird anspruchsgemäß gelöst. Zur Messung der Glukosegehalte in

Körperflüssigkeiten wird einer Meßkammer mit Hilfe der Mikrodialyse kontinuierlich ein jeweils frisch ins Stoffgleichgewicht gebrachtes Dialysat der Gewebeflüssigkeit zugeführt. Dies kann in der Weise erfolgen, daß man beispielsweise mindestens eine Wand der Meßküvette ein Diaphragma ist oder die zu messende Flüssigkeit über ein Pumpensystem mit Austauschstrecke, die durch ein Diaphragma von der zu messenden Lösung getrennt ist, der Meßküvette zugeführt wird. Ein so erhaltenes eiweißfreies Dialysat der Gewebsflüssigkeit verringert die Querempfindlichkeiten, da sämtliche Moleküle, die größer als die Trenngrenze der Dialysemembran sind und sich störend auswirken können, von der Membrane zurückgehalten werden.

Die Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Meßverfahrens zur polarimetrischen Stoffdetektion besitzen gemeinsame prinzipielle Charakteristika: Die von Strahlungsquellen ausgehenden, modulierten, quasi monochromatischen elektromagnetischen Strahlen werden nach einem Durchgang durch die zu messende Probe durch einen geeigneten Strahlteiler in zwei Teilstrahlen geteilt und deren Intensitäten von in einem gewissen Wellenlängenband weitgehend wellenlängenunabhängigen Detektoren (z.B. Fotodioden) detektiert. Deren Ausgangssignale (Fotoströme) werden in Spannungen transformiert und diese anschließend elektronisch zu einem hochstabilen Differenz- oder Quotientensignal verrechnet. Durch eine solche Differenz- oder Quotientenbildung werden Intensitätsschwankungen der Quellenstrahlung eliminiert. Vor allem aber sind die Differenz- oder Quotientensignale weiterhin moduliert, dadurch wird der zusätzliche Einsatz der bekannten „Lock-In“-Verstärkertechnik möglich. Damit ist eine weitere Steigerung der Empfindlichkeit um einen Faktor von bis zu 10^3 gegenüber „herkömmlichen“ elektronischen Verstärkermechanismen möglich.

Das optische Kernstück des polarimetrischen Stoffdetektions-Meßverfahrens und der entsprechenden Vorrichtungen ist in **Figur 1** dargestellt und besteht aus einer Lichtquelle (1), einer Meßküvette (3), durch die ein linear polarisierter Lichtstrahl verläuft, einem polarisierenden Strahlteiler (2), der den Strahl in zwei Teilstrahlen zerlegt, die jeweils orthogonale Komponente, den parallelen (p) bzw. den senkrechten (s) Anteil, enthalten, sowie zwei Detektoren (5 und 6), die die Intensität der Teilstrahlen erfassen. An dieses Kernstück schließt sich noch eine elektronische Signalverarbeitung an.

Figur 2 zeigt eine erfindungsgemäße Ausgestaltung dieser Stoffdetektions-Meßanordnung. Das Licht einer Strahlungsquelle (1, z.B. eine Laserdiode) wird linear polarisiert (4, z.B. Folienpolarisator) und durchstrahlt die Meßküvette (3), in deren Innerem sich das Meßgut befindet. Die Lichtintensität ist zeitlich sinusförmig moduliert:

5

$$I(t) = I_0 \cdot \sin(\omega \cdot t) + I_k$$

Dann durchdringt die durch das Meßgut modifizierte Quellenstrahlung einen optischen Strahlteiler (2), z.B. einen dielektrischen Strahlteilerwürfel, wobei dieses Bauteil einen Winkel β zwischen der Schwingungsebene des linear polarisierten Lichtes und einer
10 Bezugsebene vorgibt. Diese Bezugsebene wird wie folgt festgelegt:

Der Polarisator (4) wird erfindungsgemäß vor der Meßküvette so angeordnet, daß im sogenannten abgeglichenen Zustand, d.h., wenn das Meßgut in der Meßküvette keinen
15 Analyten enthält, die Intensitäten der beiden austretenden Teilstrahlen (p-Strahl und s-Strahl) den gleichen Wert an den Detektoren (5 und 6) besitzen. Dies ist unter anderem der Fall – und dient zur Definition der Bezugsebene – wenn die Schwingungsebene des austretenden p-Strahles parallel zur Bezugsebene und die Schwingungsebene des s-Strahles senkrecht zur Bezugsebene liegt, der Winkel β beträgt dann 45° . Die beiden
20 nachfolgenden Strom-Spannungs-Wandler (7 und 8) transformieren die durch die Detektoren erzeugten Fotoströme in Spannungen und trennen gleichzeitig die Gleichspannungsanteile ab. Die beiden nachfolgenden Multiplizierer (9 und 10) sind ein weiteres wesentliches Merkmal der Anordnung. Einer der beiden Multiplizierer ist ein Signalinvertierer (Verstärkung um einen Faktor $-n$), der andere (Verstärkungsfaktor $+n$)
25 dient lediglich zur Kompensation eventuell auftretender Signallaufzeiten im Invertierer, wobei es gleichgültig ist, welcher der beiden Verstärker (9 oder 10) invertiert. Die beiden Ausgangsspannungen der Multiplizierer werden als Versorgungsspannungen einer WHEATSTONEschen Meßbrücke oder einer Spannungsteiler-Meß-Schaltung (11 und 12) verwendet, was ebenfalls ein weiteres wichtiges Merkmal der Vorrichtung ist. Im
30 abgeglichenen Zustand, d.h. mit Meßgut ohne den zu detektierenden Stoff in der Meßküvette, ist die Meß-Spannung (Brücken- oder Spannungsteiler-Spannung U_{br}) null. Bei der Analyse ist die Brückenspannung ungleich null, da die Schwingungsebene des linear polarisierte Lichts beim Durchdringen des optisch aktiven Mediums eine Drehung um einen Winkel α erfährt ($\beta \rightarrow \beta - \alpha$) und sich die Intensität der Teilstrahlen an den beiden

Detektoren entsprechend ändern. Dabei ist α die durch den Analyten bedingte Rotation der Schwingungsebene des Lichts. Die Brückenspannung wird durch einen „Lock-In“-Verstärker (13) erfaßt, dessen Ausgangssignal U_{GI} an eine Meßwertverarbeitungseinheit (14, z.B. ein analoges oder digitales Anzeigeinstrument oder ein Computer) weitergeleitet wird.

Es gilt:

$$U_{GI} = (2 / \pi) \cdot (1 - 2 \cdot \sin^2(\beta - \alpha)) \cdot n \cdot v \cdot U_0$$

- 10 Dabei ist v die Signal-Verstärkung (der Verstärkungsfaktor) des „Lock-In“-Verstärkers. Die Empfindlichkeit dieses Endsignals der Meßanordnung ist die erste Ableitung nach dem der Konzentration des Analyten direkt proportionalen Rotationswinkel α .

$$dU_{GI}/d\alpha = (8 / \pi) \cdot \sin(\beta - \alpha) \cdot \cos(\beta - \alpha) \cdot n \cdot v \cdot U_0$$

15

Sie ist zum einen von der Quellenintensität der Strahlungsquelle, zum anderen von den Verstärkungsfaktoren n und v sowie den Werten der Winkelfunktionen abhängig und somit einstellbar.

- 20 Der erzielte Vorteil der erfindungsgemäßen Meßanordnung liegt im einfachen und symmetrischen Aufbau, der Intensitätsschwankungen der Quelle vollständig eliminiert. Darüber hinaus sind, anders als bei der „herkömmlichen“ Polarimetrie, sowohl der parallele als auch der senkrechte Anteil des linear polarisierten Lichts im gleichen Maße an der Signaländerung – die durch Drehung der Schwingungsebene hervorgerufen wird – beteiligt. Das
- 25 Ausgangssignal ist unabhängig von einer Absorption des Lichtes durch das Meßgut. Wie bereits beschrieben, wird auch hier durch den anschließenden Einsatz der „Lock-In“-Verstärkertechnik zusätzlich eine deutliche Erhöhung der Empfindlichkeit erreicht.

- Figur 3 zeigt eine weitere bevorzugte Ausgestaltung der polarimetrischen Meßanordnung, wobei hier zwei Strahlungsquellen gleicher oder unterschiedlicher Wellenlänge (1a und 1b) eingesetzt werden. Dabei besitzen die quasi monochromatischen, im zeitlichen Verlauf ihrer Intensitäten sinusförmig modulierten Strahlungen (z.B. von Laserdioden) eine unveränderliche Phasenverschiebung von $180^\circ (= \pi)$. Anteile beider Strahlungen werden in einem optischen Element (16), z.B. einem dielektrischen Strahlteilerwürfel, zu einem Strahl
- 30

vereinigt, indem die beiden Strahlen von den beiden Strahlungsquellen „retrograd“ in das Strahlteilerprisma eingestrahlt werden. Der vereinte Strahl enthält orthogonale Komponenten die insbesondere weiterhin zueinander definiert phasenverschoben sind. Beide Komponenten werden im abgeglichenen Zustand, d.h., wenn das Meßgut in der

5 Küvette keinen Analyten enthält, in je einen Winkel (β_1 und β_2) von 45° zur Bezugsebene des zweiten, nach der Küvette (3) angeordneten Strahlteilers (2) ausgerichtet, als Bezugsebene wird wiederum die Schwingungsebene des den Analysator (2) verlassenden p-Strahles festgelegt – dies verdeutlicht **Figur 4**, wobei der Strahl als senkrecht aus der

10 Blattebene heraustretend vorzustellen ist. Um die Empfindlichkeit der Anordnung theoretisch (mathematisch) zumindest abschätzen zu können, wird nachfolgend statt der realen sinusförmigen Modulation als Modell eine Rechteckmodulation parallel in Klammern ausgeführt. Bei dieser Rechteckmodulation gibt es nur zwei Phasen (Phase 1 = „ein“: die Strahlungsquelle ist eingeschaltet, Phase 2 = „aus“: die Strahlungsquelle ist ausgeschaltet) die zeitlich gleich lang (d.h. jeweils halbe Periodendauer) gewählt sind. Im abgeglichenen

15 Zustand, d.h. mit Meßgut ohne den zu detektierenden Stoff im Inneren der Meßküvette (3), durchdringt der vereinte Strahl die Meßküvette und trifft auf den nachfolgenden Strahlteiler (2). Somit ergibt sich, daß die Intensitäten der p- und s- Komponente an ihren Detektoren (5 und 6) gleich groß sind. Die beiden nachfolgenden Strom-Spannungs-Wandler (7 und 8) transformieren die durch die Detektoren erzeugten Fotoströme in Spannungen, diese sind

20 die Eingangssignale eines Verhältnisbildners (15). Im abgeglichenen Zustand ist die Meßspannung (Verhältnisbilder-Ausgangsspannung $U(t)$) konstant. Während einer Analyse (die Schwingungsebenen der linear polarisierten Teilstrahlen werden dabei gedreht) ändern sich die Winkel ($\beta_1 \rightarrow \beta_1 + \alpha$ und $\beta_2 \rightarrow \beta_2 - \alpha$) zwischen der Bezugsebene und den Schwingungsebenen der Teilstrahlen. Das zeitlich modulierte Quotientensignal wird auf

25 den Eingang eines „Lock-In“-Verstärker (13) gegeben, dessen Ausgangssignal U_{GI} an eine Meßwertverarbeitungseinheit (14) weitergeleitet wird. Es gilt:

$$U_{GI} = T^{-1} \cdot v \cdot \int_0^T \left| - [\sin(\omega \cdot t) + C] \cdot [\sin(\omega \cdot t) - C]^{-1} - \right.$$

$$\left. T^{-1} \cdot \int_0^T - [\sin(\omega \cdot t) + C] \cdot [\sin(\omega \cdot t) - C]^{-1} dt \right| dt$$

30 Mathematisch kann keine geschlossene Form für dieses Integral gefunden werden.

$$(U_{GI} = T^{-1} \cdot v \cdot \int_0^T U(t) - \langle U(t) \rangle / dt \quad \langle U(t) \rangle : \text{arithmetische Mittelwert})$$

$$(U_{GI} = 0,5 \cdot (\cot^2(\beta_2 - \alpha) - \tan^2(\beta_2 - \alpha)) \cdot v)$$

- 5 v ist die Signal-Verstärkung (Verstärkungsfaktor des „Lock-In“-Verstärkers). Die Empfindlichkeit des Endsignals der Meßanordnung ist die erste Ableitung dieser Funktion nach dem der Konzentration des Analyten direkt proportionalen Rotationswinkel α :

$$(dU_{GI}/d\alpha = \{ [\cos(\beta_2 - \alpha) / \sin^3(\beta_2 - \alpha)] - [\sin(\beta_2 - \alpha) / \cos^3(\beta_2 - \alpha)] \} \cdot v)$$

- 10 Die Empfindlichkeit ist nur vom Verstärkungsfaktor v abhängig und kann somit frei gewählt werden. Lediglich das Signal-Rausch-Verhältnis der Signaldetektion und Signalverarbeitung begrenzt sie.

- 15 Der erzielbare Vorteil der erfindungsgemäßen Meßanordnung liegt im einfachen und symmetrischen Aufbau. Durch den Einsatz des Verhältnisbildners werden Intensitätsschwankungen der Quellenstrahlungen eliminiert. Darüber hinaus erhöht sich die optische Verstärkung durch Verwendung zweier Lichtquellen, da sowohl der parallele, als auch der senkrechte Teilstrahl beider Strahlungsquellen im gleichen Maße an der Signaländerung (Differenzsignal) – die durch Drehung der Schwingungsebene hervorgerufen wird –
20 beteiligt sind. Wie bereits beschrieben, wird durch den anschließenden Einsatz der „Lock-In“-Verstärkertechnik zusätzlich eine deutliche Erhöhung der Empfindlichkeit erreicht.

- Um die erzielte Empfindlichkeit noch weiter zu erhöhen, kann für die Zusammenführung der Quellenstrahlungen als optisches Element (16, siehe Figur 3), anstelle eines
25 Strahlteilers ein Glasprisma (24) verwendet werden, wie dies Figur 6 zeigt. Dabei trifft jeweils der linear polarisierte Strahl der Strahlungsquellen (1a und 1b), z.B. aus Laserdioden, unter einem Winkel γ – dies ist der Winkel zwischen der Flächennormalen der reflektierenden Fläche und dem einfallenden Strahl – auf eine der beiden Flächen direkt an der Spitze, so daß die beiden reflektierten Teilstrahlen parallel nebeneinander, quasi
30 vereint, die nachfolgende Meßküvette (3) durchdringen. Mit dem Winkel γ kann die Lage der Schwingungsebene des reflektierten linear polarisierten Lichts zu einer Bezugsebene frei eingestellt werden. Dabei sollte der Einfallswinkel γ über dem Brewsterwinkel γ_p liegen, um möglichst wenig Intensität durch Brechung am Luft-Glas-Übergang zu verlieren. Beide

Teilstrahlintensitäten sind sowohl sinusförmig moduliert, als auch zeitlich „starr“ um π phasenverschoben. Die Schwingungsebenen liegen in einer bevorzugten Ausgestaltung bei einem Winkel ($\beta_1 = \beta_2$) nahe bei 0° (Figur 4). Um wiederum die Empfindlichkeit der Anordnung berechnen und vergleichen zu können, wird als Modell eine Rechteckmodulation parallel durchgeführt. Im weiteren ist diese Rechnung in Klammern dargestellt. Dabei gelten wie in der vorherigen Vorrichtung folgendes: Jede Strahlungsquelle besitzt zwei Phasen (Phase 1 = „ein“: die Strahlungsquelle ist eingeschaltet, Phase 2 = „aus“: die Strahlungsquelle ist ausgeschaltet), die zeitlich gleich lang (d.h. jeweils halbe Periodendauer) sind. Die beiden Strom-Spannungs-Wandler (7 und 8) transformieren die durch die Detektoren (5 und 6) erzeugten Fotoströme in Spannungen, die direkt auf die Eingänge eines Verhältnissbildners (15) gegeben werden. Im abgeglichenen Zustand, d.h. ohne den zu detektierenden Stoff in der Meßküvette, ist die Meß-Spannung (Verhältnissbilder-Ausgangsspannung $U(t)$) konstant. Während der Analyse ändern sich die Winkel ($\beta_1 \rightarrow \beta_1 + \alpha$ und $\beta_2 \rightarrow \beta_2 - \alpha$) zwischen Bezugsebene und den Schwingungsebenen der Teilstrahlen. Dieses Ausgangssignal des Verhältnissbildners wird auf den Eingang eines „Lock-In“-Verstärkers (13) gegeben, dessen Ausgangssignal U_{GI} an eine Meßwertverarbeitungseinheit (14) weitergeleitet wird.

Es gilt:

$$U_{GI} = T^{-1} \cdot v \cdot \int_0^T |U(t) - T^{-1} \cdot \int_0^T U(t) dt| dt$$

20

Mathematisch kann keine geschlossene Form für dieses Integral gefunden werden.

$$(U_{GI} = T^{-1} \cdot v \cdot \int_0^T |U(t) - \langle U(t) \rangle| dt \quad \langle U(t) \rangle : \text{arithmetischer Mittelwert})$$

$$(U_{GI} = 0,5 \cdot (U_{p,0} / U_{s,0}) \cdot (\cot^2(\beta_2 - \alpha) - \cot^2(\beta_2 + \alpha)) \cdot v)$$

25

v ist die Signal-Verstärkung des „Lock-In“-Verstärkers. Die Empfindlichkeit des Endsignals der Meßanordnung ist die erste Ableitung dieser Funktion nach dem der Konzentration des Analyten direkt proportionalen Rotationswinkel α :

$$30 \quad (dU_{GI}/d\alpha = -(U_{p,0} / U_{s,0}) \cdot ([\cos(\beta_2 + \alpha) / \sin^3(\beta_2 + \alpha)] + [\cos(\beta_2 - \alpha) / \sin^3(\beta_2 - \alpha)]) \cdot v)$$

Sie ist zum einen durch den Verstärkungsfaktor v und dem Verhältnis $U_{p,0} / U_{s,0}$ – somit abhängig von der Lage der Schwingungsebene des linear polarisierten Lichts – zum andern durch die Werte der Winkelfunktionen (β_2) einstellbar. Sie wird nur vom Signal-Rausch-Verhältnis der Intensitätsdetektionen und der Signalverarbeitung begrenzt.

5 Die gemäß Figur 3 und 5 beschriebenen Meßanordnungen können erfindungsgemäß weiter modifiziert werden. Anstelle des Verhältnisbildners (15) können wiederum, wie für die in Figur 2 schematisch gezeigte Anordnung, zwei Multiplizierer mit der Verstärkung n bzw. $-n$ mit anschließender WHEATSTONEsche Meßbrücke oder Spannungsteiler-
10 Meßschaltung eingesetzt werden. Die Übertragung der theoretischen Lösungsform unter Einsatz von Multiplizierer und WHEATSTONEsche Meßbrücke oder Spannungsteiler-Meßschaltung liegt im Wissensbereich des Fachmanns.

15 Die dargestellten Vorrichtungen erfüllen alle oben erwähnten Erfordernisse an eine einfache miniaturisierbare und empfindliche Meßanordnung, die sehr kleine Konzentrationen und Konzentrationsänderungen erfassen kann, wie sie vor allem auch für die Detektion der Glukose in den Körperwässern notwendig sind.

20 Eine zur beispielhaften Durchführung des erfindungsgemäßen verwendete Vorrichtung ist in den Figur 6 schematisch dargestellt. Sie zeigt das Schema einer Anordnung von Komponenten gemäß der in Figur 3 gezeigten Vorrichtung. Die Strahlungsquellen (1a und 1b) waren Laserdioden („DL-3038-023“, LASER GRAPHICS, Kleinostheim) mit einer Wellenlänge von 635 nm und einer optischen Ausgangsleistung von max. 3 mW. Beide Strahlungsquellen wurden jeweils von einer Stromquelle (20 und 21: „LDC 220“, PROFILE,
25 Karlsfeld) versorgt, deren Versorgungsströme durch zwei Funktionsgeneratoren (22 und 23: „HM 8131-2“, HAMEG, Frankfurt am Main) einen sinusförmigen Verlauf aufgeprägt bekamen. Die Strahlungen der Laserdioden wurden gemäß der Beschreibung zur Verfahren gemäß Figur 3 in einen polarisierenden Strahlteilerwürfels (16: „05FC16PB.3“, NEWPORT, Darmstadt) geleitet, und so ein gemeinsamer Strahl erzeugt. Dieser vereinte
30 Strahl durchdrang die nachfolgende Küvette (3: „100-QS“, HELIMA, Müllheim) mit einer Weglänge von 10 mm und traf auf den Strahlteiler (2: „Glan-Laser-Polarisatorprisma“, LINOS, Göttingen) der den vereinten Strahl wieder in zwei Teilstrahlen zerlegte. Als Detektoren (5 und 6) dienten zwei Si-Fotodioden („S 2386-5K“, HAMAMATSU, Herrsching), deren Fotoströme durch nachgeschaltete Stromverstärker (7 und 8: „DLPCA-

100", FEMTO, Berlin) verstärkt wurden. Die Ausgangssignale der Stromverstärker bildeten die Eingänge eines Verhältnisbildners (15: „193", EG&G, München). Dessen Quotientensignal wurde von einem „Lock-In"-Verstärker (13: „LIA-MV-150", FEMTO, Berlin) erfaßt und dessen Ausgangssignal schließlich von einem Oszilloskop (19: „Digital-Speicher-Oszilloskop 9304", LE CROY, Heidelberg) angezeigt.

Diese beispielhafte Vorrichtung ergab sehr genaue Meßergebnisse auch für Meßgut mit sehr geringer Konzentration des zu analysierenden optisch aktiven Stoffes. **Figur 7** zeigt eine mit der Vorrichtung erstellte Eichkurve für D(+)-Glukose. Aus der Messung ergibt sich für eine Konzentration von 100 mg/dL im Bereich der Eichkurve ein absoluter Fehler von etwa 6 mg/dL.

Dieser Fehler kann durch eine Verlängerung des optischen Weges, auch in einer sogenannten „kompakten" Form wie beispielweise im Patent DE 19727679.2 beschrieben, noch um mindestens eine Größenordnung verringert werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur langzeitstabilen und gut reproduzierbaren polarimetrischen Messung der Konzentrationen der Bestandteile wässriger Lösungen, insbesondere auch Dialysaten interstitieller Gewebeflüssigkeiten, bei dem ein Meßstrahl aus linear polarisiertem Licht durch eine Meßküvette geleitet, anschließend durch einen Strahlteiler in zwei Teilstrahlen zerlegt wird, die Lichtintensität beider Teilstrahlen gemessen und die Meßsignale, gegebenenfalls nach geeigneter Verstärkung, einer Signalverarbeitung zugeführt werden, dadurch gekennzeichnet, daß die Intensität des Meßstrahls zeitlich gleichförmig periodisch schwankt und in einer Signalverarbeitung eine Differenz- oder Verhältnisbildung erfolgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Signalverarbeitung das Signal jedes Teilstrahls einem Multiplizierer zugeführt wird, von denen einer eine Signalinvertierung bewirkt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Lage der Schwingungsebene des Meßstrahls so gewählt ist, dass ohne eine optisch aktive Substanz in der Messküvette die Intensitäten der Teilstrahlen gleich groß sind.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßstrahl aus zwei überlagerten Einzelstrahlen gebildet wird, deren Intensitäten mit einer zeitlichen Differenz von einer halben Phasendauer (180°) schwanken und die Summen der Intensitäten der gleich gerichteten Teilstrahlen zeitlich konstant sind.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Lage der Schwingungsebenen der überlagerten Einzelstrahlen so gewählt sind, daß ohne eine optisch aktive Substanz in der Messküvette jeweils die Intensitäten der gleich gerichteten Teilstrahlen gleich groß sind.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Differenz- oder Verhältnissignal demoduliert wird.

7. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einen der Ansprüche 1 bis 6, bestehend aus
einer Lichtquelle (1) mit linear polarisiertem, in der Intensität zeitlich gleichförmig schwankenden Licht, einer im Meßstrahl angeordneten Meßküvette (3), einem
5 Strahlteiler (2), dahinter in den Strahlengängen der erzeugte Teilstrahlen angeordnete Detektoren (5 und 6) zur Messung der Lichtintensität der Teilstrahlen und Umwandlung in elektrische Signale, sowie einer Signalverarbeitungs- und auswertungs vorrichtung.
8. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Signalverarbeitungs-
10 und -auswertungs vorrichtung aus den Detektoren (5 und 6) nachgeordneten Strom-Spannungs-Wandler (7 und 8), Multiplizierern (9 und 10) und einer Spannungsteiler-Meßschaltung als Signal-Differenzbildner besteht.
9. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Signalverarbeitungs-
15 und -auswertungs vorrichtung aus den Detektoren (5 und 6) nachgeordneten Strom-Spannungs-Wandler (7 und 8), Multiplizierern (9 und 10) sowie einer Wheatstonschen Meßbrücke (11 und 12) als Signal-Differenzbildner besteht.
10. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Signalverarbeitungs-
20 und -auswertungs vorrichtung aus den Detektoren (5 und 6) nachgeordneten Strom-Spannungs-Wandler (7 und 8), Multiplizierern (9 und 10) sowie einen Signal-Verhältnisbildner besteht.
11. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle (1) aus
25 zwei Lichtquellen (1a und 1b) besteht, deren Strahlen mittels geeigneter optischer Bauteile zu einem Strahl vereinigt werden.
12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die geeigneten optischen
30 Bauteile, die die Einzelstrahlen in einen Strahl vereinen, dielektrische Strahlteiler (16) oder optische Prismen (24) sind.
13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Signalverarbeitungs- und -auswertungs vorrichtung aus den Detektoren (5 und 6)

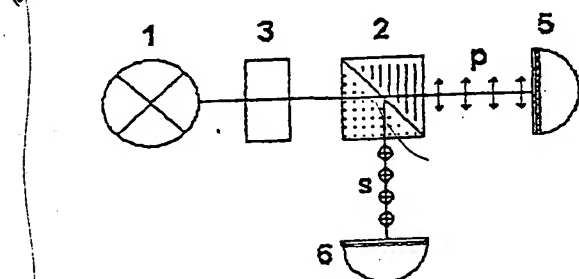
nachgeordneten Strom-Spannungs-Wandlern (7 und 8) und einer Spannungsteiler-Meßschaltung als Signal-Differenzbildner besteht.

- 5 14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Signalverarbeitungs- und -auswertungsvorrichtung aus den Detektoren (5 und 6) nachgeordneten Strom-Spannungs-Wandler (7 und 8) sowie einer Wheatstonschen Meßbrücke (11 und 12) als Signal-Differenzbildner besteht.
- 10 15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Signalverarbeitungs- und -auswertungsvorrichtung aus den Detektoren (5 und 6) nachgeordneten Strom-Spannungs-Wandler (7 und 8) und einem Signal-Verhältnissbildner (15) besteht.
- 15 16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Differenz- oder Verhältnissignal einem Demodulator zugeführt wird
- 20 17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß hinter der Signalauswertungsvorrichtung ein „Lock-In“-Verstärker (13) und eine Meßwertverarbeitungseinheit (14) angeordnet sind.
- 25 18. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßwertverarbeitungseinheit (14) aus einem Mikrocomputer und einem visuellen Anzeigerät besteht.
19. Vorrichtung nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßwertverarbeitungseinheit (14) aus einem Mikrocomputer mit einer bidirektionalen telemetrischen Übertragungseinheit besteht.
- 30 20. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 19 zur Messung von Verfahrensparameter oder zur Überwachung und Regelung von Verfahrensabläufen, insbesondere in chemischen Produktionsverfahren.
21. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 19 in Mikroreaktoren.

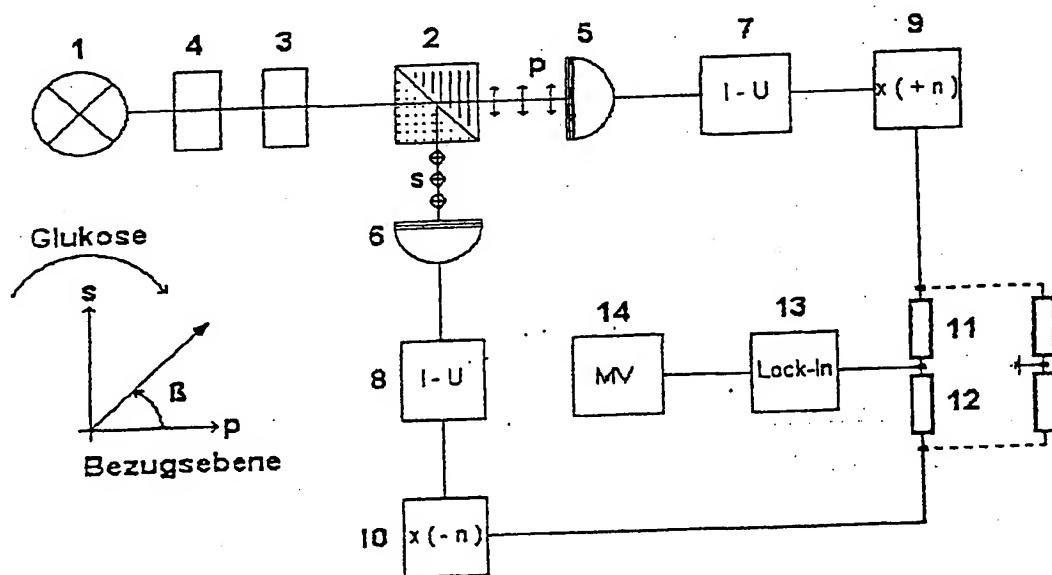
22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß sie in miniaturisierter Bauweise Verwendung als implantierbarer Glukosesensor findet.

1 / 5

Figur 1

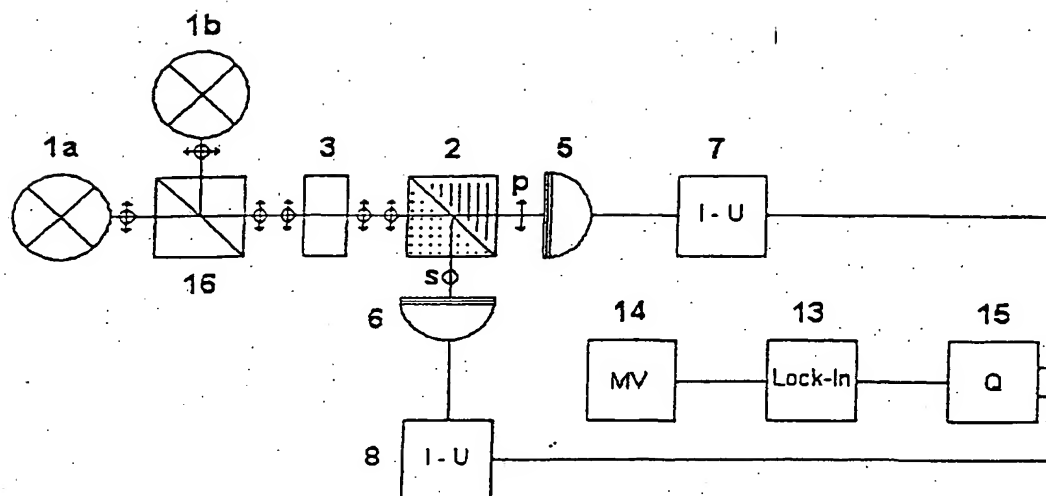


Figur 2

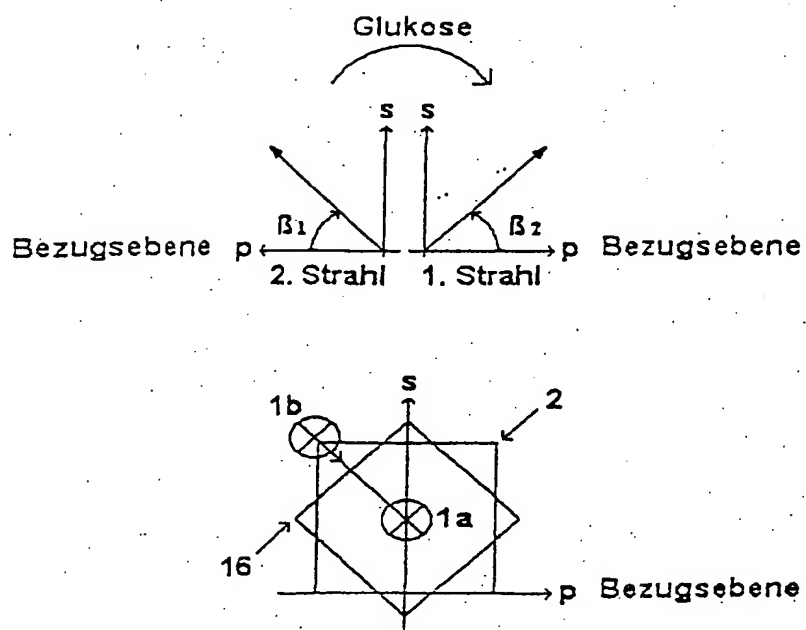


2 / 5

Figur 3

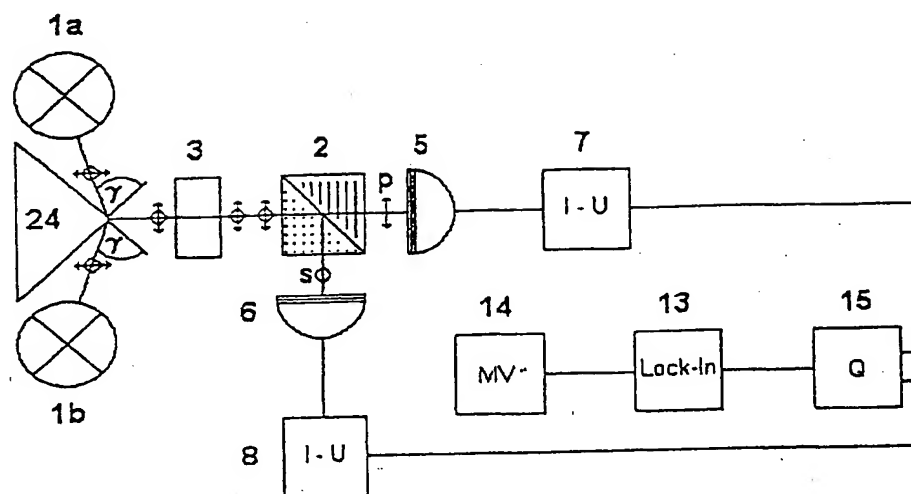


Figur 4

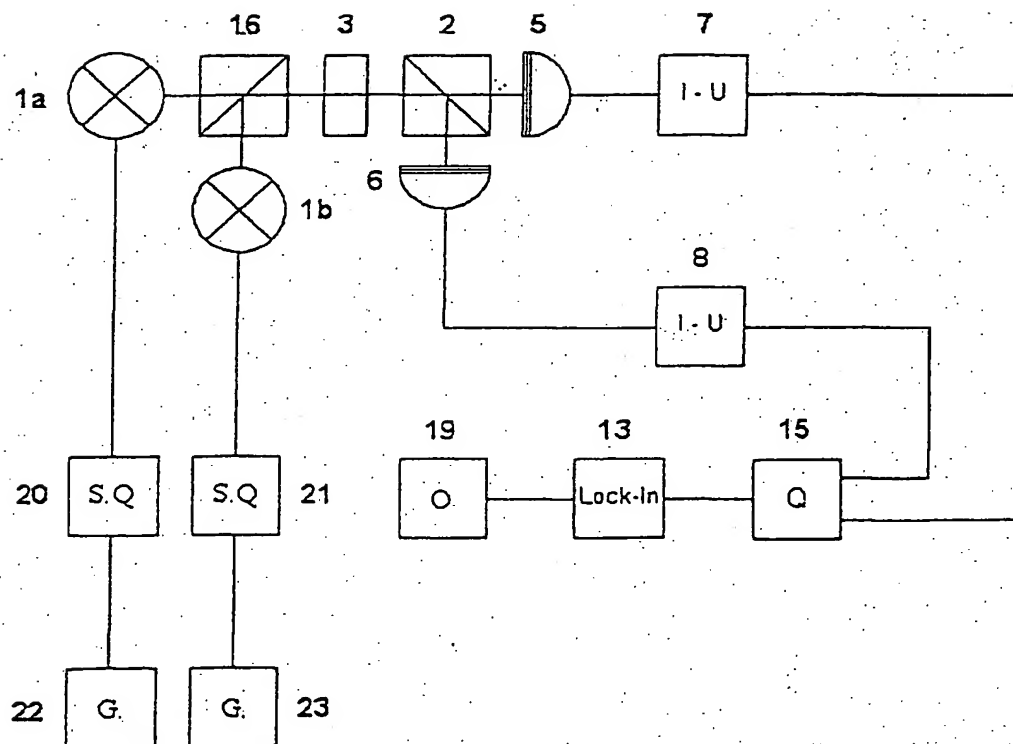


3 / 5

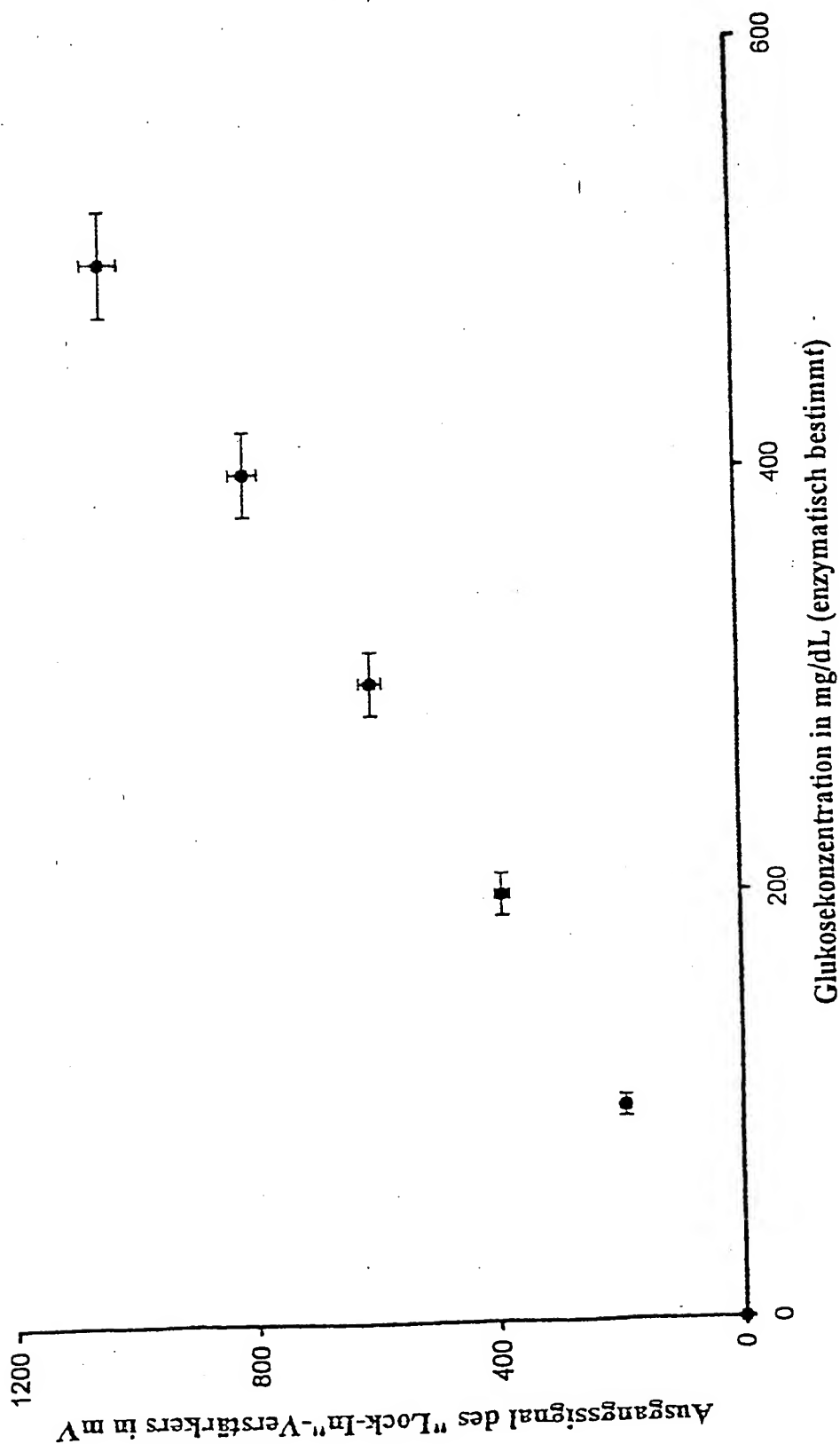
Figur 5



Figur 6



Figur 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/04172

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 G01N21/21 A61B5/00 G01J4/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 G01N A61B G01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	DE 199 11 265 A (GLUKOMEDITECH AG) 28 September 2000 (2000-09-28) column 3, line 22 - line 26 column 4, line 39 - column 5, line 26	1-3, 6-10, 16-19, 21, 22
X	WO 99 66309 A (BARNIKOL WOLFGANG ; POETZSCHKE HARALD (DE); ZIRK KAI (DE); GLUKOMED) 23 December 1999 (1999-12-23)	1, 6, 7, 16, 17, 21, 22
Y	page 4, line 16 - line 20 page 8, line 33 - page 9, line 16 page 10, line 10 - line 12 -/-	2-4, 11, 12, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 August 2001

Date of mailing of the international search report

06/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Navas Montero, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International App

No

PCT/EP 01/04172

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 467 204 A (KYSILKA JAMES O ET AL) 21 August 1984 (1984-08-21)	7-10,18, 20 2,3
Y	column 7, line 36 - line 42 column 8, line 1 - line 66 column 9, line 12 - line 22 column 10, line 13 - line 29 column 10, line 39 - line 45	
Y	US 5 424 545 A (BLOCK MYRON J ET AL) 13 June 1995 (1995-06-13) column 1, line 19 - line 31 column 6, line 29 - line 45 column 14, line 24 - line 56	4,11,12, 15
X	EP 0 030 610 A (MUELLER ARNO) 24 June 1981 (1981-06-24) page 16, line 9 - page 17, line 22 page 19, line 24 - line 31	1,2,6,7, 17,19,22
A	US 5 552 889 A (MEIER MARKUS) 3 September 1996 (1996-09-03) column 1, line 18 - line 28	3,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International

PCT/EP 01/04172

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19911265 A	28-09-2000	NONE	
WO 9966309 A	23-12-1999	DE 19826294 C AU 4607499 A CN 1305586 T EP 1086365 A	10-02-2000 05-01-2000 25-07-2001 28-03-2001
US 4467204 A	21-08-1984	CA 1183364 A EP 0087535 A JP 58153145 A	05-03-1985 07-09-1983 12-09-1983
US 5424545 A	13-06-1995	US 5321265 A US 5434412 A CA 2180128 A EP 0742897 A JP 9510884 T US 6222189 B WO 9519562 A US 5818048 A US 5672875 A US 6064065 A AU 4670293 A CA 2140239 A DE 69328363 D DE 69328363 T EP 0650591 A EP 0967478 A ES 2146232 T JP 8502350 T WO 9402837 A US 6028311 A US 5818044 A AU 689137 B AU 7842894 A CA 2173200 A DE 69423503 D DE 69423503 T EP 0721579 A EP 0967477 A ES 2145843 T JP 9503585 T WO 9510038 A	14-06-1994 18-07-1995 20-07-1995 20-11-1996 04-11-1997 24-04-2001 20-07-1995 06-10-1998 30-09-1997 16-05-2000 14-02-1994 03-02-1994 18-05-2000 10-08-2000 03-05-1995 29-12-1999 01-08-2000 12-03-1996 03-02-1994 22-02-2000 06-10-1998 26-03-1998 01-05-1995 13-04-1995 20-04-2000 29-06-2000 17-07-1996 29-12-1999 16-07-2000 08-04-1997 13-04-1995
EP 0030610 A	24-06-1981	DE 2944113 A AT 18345 T	14-05-1981 15-03-1986
US 5552889 A	03-09-1996	DE 4344855 A BR 9405284 A CA 2138598 A CZ 9403235 A EP 0661533 A JP 7306095 A PL 306530 A	06-07-1995 19-09-1995 30-06-1995 13-12-1995 05-07-1995 21-11-1995 10-07-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales
PCT/EP 01/04172

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01N21/21 A61B5/00 G01J4/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G01N A61B G01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, P	DE 199 11 265 A (GLUKOMEDITECH AG) 28. September 2000 (2000-09-28) Spalte 3, Zeile 22 - Zeile 26 Spalte 4, Zeile 39 - Spalte 5, Zeile 26	1-3, 6-10, 16-19, 21, 22
X	WO 99 66309 A (BARNIKOL WOLFGANG ; POETZSCHKE HARALD (DE); ZIRK KAI (DE); GLUKOMED) 23. Dezember 1999 (1999-12-23)	1, 6, 7, 16, 17, 21, 22
Y	Seite 4, Zeile 16 - Zeile 20 Seite 8, Zeile 33 - Seite 9, Zeile 16 Seite 10, Zeile 10 - Zeile 12 -/-	2-4, 11, 12, 15

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- * A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- * T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- * X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- * Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- * &* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. August 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/09/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Navas Montero, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Zeichen

PCT/EP 01/04172

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 467 204 A (KYSILKA JAMES O ET AL) 21. August 1984 (1984-08-21)	7-10,18, 20 2,3
Y	Spalte 7, Zeile 36 - Zeile 42 Spalte 8, Zeile 1 - Zeile 66 Spalte 9, Zeile 12 - Zeile 22 Spalte 10, Zeile 13 - Zeile 29 Spalte 10, Zeile 39 - Zeile 45	
Y	US 5 424 545 A (BLOCK MYRON J ET AL) 13. Juni 1995 (1995-06-13) Spalte 1, Zeile 19 - Zeile 31 Spalte 6, Zeile 29 - Zeile 45 Spalte 14, Zeile 24 - Zeile 56	4,11,12, 15
X	EP 0 030 610 A (MUELLER ARNO) 24. Juni 1981 (1981-06-24) Seite 16, Zeile 9 - Seite 17, Zeile 22 Seite 19, Zeile 24 - Zeile 31	1,2,6,7, 17,19,22
A	US 5 552 889 A (MEIER MARKUS) 3. September 1996 (1996-09-03) Spalte 1, Zeile 18 - Zeile 28	3,5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales

en

PCT/EP 01/04172

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19911265 A	28-09-2000	KEINE	
WO 9966309 A	23-12-1999	DE 19826294 C	10-02-2000
		AU 4607499 A	05-01-2000
		CN 1305586 T	25-07-2001
		EP 1086365 A	28-03-2001
US 4467204 A	21-08-1984	CA 1183364 A	05-03-1985
		EP 0087535 A	07-09-1983
		JP 58153145 A	12-09-1983
US 5424545 A	13-06-1995	US 5321265 A	14-06-1994
		US 5434412 A	18-07-1995
		CA 2180128 A	20-07-1995
		EP 0742897 A	20-11-1996
		JP 9510884 T	04-11-1997
		US 6222189 B	24-04-2001
		WO 9519562 A	20-07-1995
		US 5818048 A	06-10-1998
		US 5672875 A	30-09-1997
		US 6064065 A	16-05-2000
		AU 4670293 A	14-02-1994
		CA 2140239 A	03-02-1994
		DE 69328363 D	18-05-2000
		DE 69328363 T	10-08-2000
		EP 0650591 A	03-05-1995
		EP 0967478 A	29-12-1999
		ES 2146232 T	01-08-2000
		JP 8502350 T	12-03-1996
		WO 9402837 A	03-02-1994
		US 6028311 A	22-02-2000
		US 5818044 A	06-10-1998
		AU 689137 B	26-03-1998
		AU 7842894 A	01-05-1995
		CA 2173200 A	13-04-1995
		DE 69423503 D	20-04-2000
		DE 69423503 T	29-06-2000
		EP 0721579 A	17-07-1996
		EP 0967477 A	29-12-1999
		ES 2145843 T	16-07-2000
		JP 9503585 T	08-04-1997
		WO 9510038 A	13-04-1995
EP 0030610 A	24-06-1981	DE 2944113 A	14-05-1981
		AT 18345 T	15-03-1986
US 5552889 A	03-09-1996	DE 4344855 A	06-07-1995
		BR 9405284 A	19-09-1995
		CA 2138598 A	30-06-1995
		CZ 9403235 A	13-12-1995
		EP 0661533 A	05-07-1995
		JP 7306095 A	21-11-1995
		PL 306530 A	10-07-1995